Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels.

■■■

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

von

Julie Hefter

aus Moskau.

ACAD. MEDIZ. BIBL.

■■■

München 1911

RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

Referent: Herr Professor Dr. Fr. v. MÜLLER.

Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels.

Nachdem durch eine Reihe von Untersuchungen festgestellt worden war, daß die Harnsäure, jedenfalls zum größten Teil, aus den Nucleinbasen stammt und unabhängig vom allgemeinen Stickstoffumsatz ist, konnte der Purinstoffwechsel eine gesonderte Stellung im Gesamtstoffwechsel einnehmen.

Schon im Jahre 1889 stellte Horbaczewski (25 a. b.) den Zusammenhang zwischen Harnsäure und Xanthinbasen (oder Alloxurbasen, wie sie nach dem Vorschlag von Kossel genannt wurden) fest, indem er Milz bei Zusatz von Blut mit Wasser bei Sauerstoffzufuhr und Luftabschluß digerierte; im ersten Falle wurde Harnsäure gebildet, im zweiten dagegen fand er Purinbasen und zwar in äquivalenten Mengen. Auf Grund dieser Versuche schloß Horbaczewski, daß Harnsäure und Purinbasen von einer gemeinsamen Vorstufe stammen müssen. Es gelang ihm auch durch Verabreichung von Nucleinen der Milzpulpa an Menschen und Kaninchen eine Steigerung der Harnsäureausscheidung zu erzeugen. Horbaczewski betrachtete aber die Vermehrung der Harnpurine nicht als Folge einer direkten Umsetzung der verfütterten Nucleine, sondern zog den Schluß, daß nach einer gesteigerten Verdauungsleucocytose auch als Folge derselben ein größerer Zerfall der Leucocyten stattfinde und daß die Leucocytenkerne die eigentliche Quelle der Harnsäure seien. Diese Anschauung wurde später von verschiedenen Autoren widerlegt [Weintraud (69 b. c.) Minkowski (38)]. Richter (46) fand auch, daß nach Verabreichen von nucleinsaurem Natron eine vermehrte Harnsäureausscheidung stattfindet. Eine sehr bedeutende Harnsäureausfuhr fand Weintraud (69 a. b. c.) als er gesunden Männern Kalbsthymus darreichte; diese Versuche wurden von Burian und Schur (10 a) bestätigt. Aehnliche Versuche stellten Rosenfeld und Orgler (47) an, indem sie statt Fleisch einem gesunden Menschen 500 Gramm Thymus darreichten. Heß und Schmoll (21) gaben Kalbsthymus zu der gewöhnlichen Nahrung hinzu; Weiss

(70) verwendete zu seinen Versuchen Thymus und Pankreas; bei allen diesen Versuchen wurde eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung beobachtet. Brandenburg (8) sah bei einer Patientin eine Steigerung der Harnpurine nach einem Thymusclysma. Es wurde ferner gezeigt, daß nicht nur Darreichung von Thymus oder Pankreas die Harnsäureausscheidung steigere, sondern daß dasselbe auch durch andere kernreiche Nahrung [Burian und Schur l. c., Strauß (60 a)] erzeugt werde. Aus den Versuchen von Minkowski, l. c. und Loewi (34. a. b.) erwies es sich, daß auch Verfütterung freier Purinbasen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung erzeugt, doch konnten beide Autoren nur den Uebergang von Hypoxanthin in Harnsäure feststellen. Krüger und Schmid (29. c.) zeigten an Versuchen beim Menschen, daß alle Purinbasen: Hypoxanthin, Adenin, Xanthin, wahrscheinlich auch Guanin die Harnsäureausscheidung vermehren. Jn Bezug auf Guanin liegt bei ihnen nur ein Versuch vor, zwar auch mit positivem Resultat, aber da dieses eine Experiment den vorhergehenden Versuchen von Stadthagen (63 S. 416) und denen von Burian und Schur (1. c. S. 317.) widerspricht, so erschien nach der Meinung von Krüger und Schmid eine Wiederholung des Versuches erforderlich. Die Umsetzung von Guanin wurde bald darauf von Schittenhelm und Bendix (57) am Kaninchen gezeigt

Andererseits zeigten Hirschfeld (22), Siven (55), Heß und Schmoli (21), Kaufmann und Mohr (28. b.) Burian und Schur (10 c.), daß bei Darreichung selbst großer Mengen von nucleinfreiem Eiweiß die Harnsäureausfuhr nicht vermehrt erscheint.

Wegen der Unabhängigkeit des Purinstoffwechsels vom allgemeinen Stickstoffumsatz ergibt sich auch nach v. Noorden (39. S. 54), daß der Quotient $\frac{\text{Gesamt N.}}{\text{Harnsäure N.}}$ in weitesten Grenzen von $^{25}/_{1}$ bis $^{126}/_{1}$ schwanken kann.

Während sehr viel Beobachtungen über den endogenen Harnsäurewert vorliegen, finden wir sehr wenig Untersuchungen über Purinbasenwerte. Es sind wohl solche in der Literatur vorhanden, doch sind die meisten Experimente nicht mit genügend zuverlässigen Methoden und nicht mit genügender Berücksichtigung der Art der Ernährung gemacht. Vollständiges Ausschließen der methylierten Purine (Coffein, Theobromin, Theophyllin) in Form von Kaffee und Tee muß stattfinden, da sie bekanntlich [Untersuchungen von Albanese (2), Bondzynski und Gottlieb (7. a. b.), Rost (50), Schmid (59), Burian und Schur (10. a.), Krüger und Schmid (29. b. d. 30. b.)] die Purinbasenausscheidung steigern. Auf die Harn-

säureausscheidung sollten die oben genannten Methylpurine (Schutzkwer (62), Minkowski (38) u. A.) keinen Einfluß haben; nach den kürzlich erschienenen Untersuchungen von Besser (6) und Axisa (4) scheint aber die Frage, ob Theobromin und besonders Coffein als Harnsäure ausgeschieden werden können, noch nicht definitiv erledigt zu sein.

Ich stellte mir als Aufgabe an einigen Fällen von Leukämie und Gicht zu bestimmen, wie hoch die Werte des Purinbasenstickstoffs liegen, und zwar sowohl die absoluten Werte, als auch speziell ihren Anteil an dem Gesamt-Purin N.

Zu den Bestimmungen von Harnsäure-N. und Basen-N. wurde von mir die Methode von Krüger-Schmid (29 a) verwendet. Auf die Vorteile derselben im Vergleich mit anderen Methoden komme ich noch später zu sprechen.

Die, wegen ihrer Einfachheit, früher viel angewandte Methode von Krüger-Wulff (30 a., 31) wurde recht bald als unrichtig erkannt und vielseitig in der Literatur angegriffen. Einerseits bekam man mit der Methode von Krüger-Wulff viel zu hohe Werte für Basen- N., weil auch andere N-haltige Körper mitgefällt werden Taylor (66) meint, es sei sicher, daß diese Methode 2—4 mal soviel Alloxurkörper-N- liefert, als nach der Bestimmung dieser Körper mit der Ag-Methode zu berechnen ist. Nach Huppert's (26) Angaben ergibt es sich, daß die höheren Basen-N-Werte durch Eiweißkörper: Albumin und sekundäre Albumosen und Rhodan bedingt sind; das Pepton von Kühne entgeht seiner Meinung nach der Fällung. Ob noch andere Harnbestandteile an der Fällung mit Kupferoxydul beteiligt sind, soll für die vorliegende Frage ohne Bedeutung sein. Strauß (60. b.) fand, daß nicht nur Albumosen, sondern auch Pepton gefällt wird. Von Dombrowski (13) wird festgestellt, daß bei der Krüger-Wulff'schen Methode außer Eiweiß und Rhodan im Kupferniederschlag noch Urochrom gefällt werde und zwar sei im mitgefällten Urochrom N in größeren Mengen vorhanden, als es vom Eiweiß und Rhodan abhängen könne. His (24) und Laquer (33 a) fanden nach dieser Methode zuweilen ganz paradoxe Resultate: die Menge des Stickstoffs der Harnsäure war größer als die der Alloxurkörper, was Laquer dadurch erklärt, daß die von Krüger-Wulff angegebenen Mengen von Kupfersulfat und Natriumbisulfit zur vollständigen Fällung nicht immer ausreichen. Weintraud (69 d) findet, daß nach dem Eindampfen des Harns oft kleinere Werte erhalten werden, sodaß die Konzentration der Salze im Harn den Niederschlag zu beeinflußen scheint. Zülzer (72) glaubt, daß der Na Cl.-Gehalt des Harns einen beeinträchtigenden Einfluß ausübt. Andrerseits sind mit der Methode von Krüger-Wulff, die eine indirekte ist, da die Menge der Purinbasen aus der Differenz zwischen Gesamtpurin-N und dem Harnsäure-N

bestimmt wird, alle Fehler einer solchen verbunden, d. h. der Wert der Bestimmung hängt von der Genauigkeit ab, mit welcher zwei Größen bestimmt werden, und da die Purinbasen einen sehr geringen prozentischen Anteil der Gesamt-Purinkörper bilden, so vergrößert sich der Fehler vielfach.

Die gleichfalls viel gebrauchte Methode von Camerer (12 a—e) kann auch nicht als genügend zuverlässig betrachtet werden, da sie eine indirekte Methode ist und der Bestimmungsfehler bei einer solchen, wie eben schon erwähnt wurde, sehr groß werden kann. Am klarsten wird das, wenn man die Größe des möglichen Fehlers an einem Beispiel demonstriert. Auf Seite 4, (12 e) schreibt Camerer den Wert für A. N. (Gesamt-Alloxurkörperwert) — 0,280, für Harnsäure-N. — $\bar{U}$. N. 0,255, woraus sich für Basen-N. B. N.-0,025 berechnet. Der für Purinbasen erhaltene Wert hängt von der Genauigkeit der Bestimmung der A. N. und $\bar{U}$. N. ab, und bei der Bestimmung dieser ist nach Arnstein (3 S. 429) ein Fehler von 2% das überhaupt erreichbare Minimum.

Wenn wir in dem Bestimmungswerte von Camerer einen Fehler von 2% wie bei der Bestimmung des A. N., so auch der Bestimmung des $\bar{U}$. N. annehmen und zwar so, daß die Bestimmungsfehler in entgegengesetzter Richtung sich äußern, so würden

A.N. = 0,2744 gr. betragen
$\bar{U}$.N. = 0,2601
B.N. = 0,0143

Wenn also statt 0,0143 Gramm — 0,025 gr. gefunden sind, so beträgt der Fehler 74,83%; ja ein solcher Bestimmungsfehler kann zu ganz paradoxen Werten führen: zu negativem Wert des B. N. Außerdem behaupten Brugsch und Schittenhelm (9. a. S. 517) mit Recht, daß die Purin N.-Werte zu groß sind, wenn man $N.H._3$ aus dem gewaschenen Filterrückstand nicht vertreibt, dagegen sind die Werte zu niedrig, wenn der Rückstand mit Magnesia gekocht wird.

Es kommen also nur die direkten Methoden in Betracht, die Methoden von Salkowski (52 a—d.) und von Krüger-Schmid (29. a) Der Nachteil der Methode von Salkowski ist, wie er es selbst angibt, der, daß die Purinbasen durch Silber nicht so vollständig niedergeschlagen werden, wie bei der Kupferfällung; weiter hat das Ammoniak eine lösende Wirkung auf die Silberverbindungen der Purinbasen. Die Methode von Krüger-Schmid besitzt eine vollständige Fällungsfähigkeit, wobei die Nachteile der Methode von Krüger-Wulff, die ja auf demselben Prinzip beruht (auf der Eigenschaft der Alloxurkörper mit Kupfersulfat nach vorangegangener Reduktion durch Natriumbisulfit unlösliche Verbindungen zu bilden) beseitigt sind. Durch Zusatz von Natriumacetat wird die

durch Na. Cl. verursachte Verzögerung der Purinkörperfällung aufgehoben. Durch das Eindampfen mit Mineralsäure und durch die Oxydation mit Braunstein werden die zuerst beigemengten Stickstoffbestandteile zerstört oder wenigstens soweit verändert, daß sie nicht mehr auf Kupferoxydul reagieren. [In Bezug auf Urochrom bestätigt es Dombrowski (13.)]

Ich gebrauchte, wie es schon oben erwähnt wurde, zu meinen Untersuchungen die Methode von Krüger-Schmid (alle Bestimmungen wurden doppelt gemacht) und bestimmte an einigen Fällen, die auf purinfreier Diät gehalten wurden, Harnsäure-N. und Purinbasen-N. Eiweißhaltiger Urin wurde durch Coagulation mit 3%iger Essigsäure frei von Eiweiß gemacht.

Von den wenigen Bestimmungen des endogenen Purinbasenwertes beim Normalen, die mit geeigneten direkten Ag- oder Cu-Methoden gewonnen wurden, können wir zum Vergleich folgende anführen:

	Ü. N.	Purinbasen		Gesamt-Purin N
		N.	% des Gesamt-Purin N	
Brugsch & Schittenhelm (Kr.-Schm) (9c) . . .	0,0815	0,0062	7,07	0,0877
do.	0,1270	0,0166	11,56	0,1436
Frank & Schittenhelm (Kr.-Schm.) (17) . . .	0,109	0,014	11,38	0,123
do.	0,092	0,011	10,68	0,103
do.	0,063	0,005	7,35	0,068*)

Die Berücksichtigung der Kost spielt eine sehr wichtige Rolle bei Feststellung des endogenen Wertes. Camerer (12) hat zuerst nachgewiesen, daß es 2 Quellen für die Harnpurine geben müsse, einerseits die Nucleine der zu Grunde gehenden Körperzellen und andrerseits die Nukleine der zugeführten Nahrungsmittel. Burian und Schur haben den Vorschlag gemacht, diejenigen Harnpurine, die aus dem Nuclein der Körperzellen stammen, die endogenen, während diejenigen, die ihren Ursprung in den Nahrungspurinen haben, die exogenen zu nennen. Schreiber und Waldvogel (56) waren die Ersten, die diese Trennung versuchten und zwar meinten sie den endogenen Wert am hungernden Organismus zu finden. Untersuchungen in dieser Richtung machten darauf Burian und Schur (10 c), die auf Grund ihrer Versuche und denen von Hirschfeld (22) feststellten, daß der endogene Wert für ein und dasselbe Individuum bei gleichförmiger Lebensweise als konstante Größe erscheint,

*) In den Fällen, wo nur Ü. N. und B. N. angegeben wurde, habe ich, um die Zahlen besser vergleichen zu können, den Gesamtpurin-N. und den Prozentgehalt den der B. N. in Bezug auf Gesamtpurin-N. bildet, selbst ausgerechnet.

während die exogene Harnpurinmenge unabhängig von der Individualität ist. Was die Hungerwerte von Schreiber und Waldvogel angeht, so erkannten sie dieselben als unrichtig, da diese Werte nicht als physiologische betrachtet werden können. Kaufmann und Mohr (28. a. b.) schlossen sich der Ansicht von Burian und Schur an. Loewi (34. a. b.) hat zwar den Einwand erhoben, daß bei purinfreier Kost der Organismus den Umsatz in Bezug auf Nucleinsubstanzen einschränkt. Worauf Kaufmann und Mohr mit gewisser Berechtigung erwiderten, daß der endogene Nucleinwert kein Nucleinhungerwert, sondern eine Einschränkung des Nucleinumsatzes auf das noch notwendige Minimum sei. Jedenfalls sind auf solche Weise erhaltene Werte, wie auch von Noorden (40 S. 123) sagt, „wenigstens annähernd" zu ermitteln.

I. Fall: Sch. Myeloide Leukämie. Eintritt 6. X. 1909. Anamnese. Heredität ohne Belang. Patient gibt an. daß er sich seit $1^1/_2$ Jahren dauernd sehr matt und müde fühle, ohne sich die Ursache erklären zu können. Im März 1909 wurden die Beschwerden derart, daß P. die Poliklinik aufsuchte. Dort wurde eine Bluterkrankung und eine Milzschwellung festgestellt. Bei der Untersuchung habe er $2^1/_2$ Millionen Erythrocyten und 377 Tausend Leucocyten gehabt. Der P. wurde in der Poliklinik mit Röntgenstrahlen behandelt. Anfangs ging es ihm wesentlich besser, aber seit Juli fühlt er sich wieder schlecht; die Mattigkeit nahm allmählich zu, sodass der P. das Krankenhaus aufsuchte.

Objektiv: Keine Drüsenschwellung. Die Milz erreicht mit ihrem unteren Pol fast die Beckenschaufel in Höhe der Verbindungslinie der Spinae ant. sup. Milzmaße: Länge 27—28 cm, größte Breite ca. 22 cm.

Der Urin enthält Eiweiß, viel Erythro- und Leucocyten (dieselben Formen wie im Blut), freien Blutfarbstoff.

Blutbefund: Erythrocyten 2,896000 Hb. 67%
Leucocyten 284000

Prozentuelle Verteilung der Leucocyten:

Neutrophile polynukl. Z.	28,0%
Eosinoph. polynukl. Z.	2,3%
Mastzellen	8,1%
Neutrophile Myelocyten.	42,2%
Basoph. Myeloc.	0,3%
Eosinoph. Myeloc.	1,5%
Neutrophile Uebergangszellen	9,7%
Große Lymphoc.	6,6%
Kleine Lymphoc.	1,3%

Bevor die Untersuchung vorgenommen wurde, erhielt P. längere Zeit purinfreie Kost. In der folgenden Tabelle befinden sich die Resultate der Untersuchung. Die ganze Zeit ist P. fieberfrei gewesen.

Tabelle I.

Myeoide Leukämie. Pat. Sch.

Datum	Diät	Harnm.	Sp. Gew.	Ūingr.	Ū. N.	Purinbasen N.	Purinbasen % d. Ges. P. N.	Ges. P. N.	Ges. N.*)	Bemerkungen
15. 4.	purinfr. Kost	2740	1015	1,2	0,4	0,04	9,09	0,44	17,5	
16. „	„ „	3480	1013	1,224	0,408	0,017	4,0	0,425	20,08	250 000 Leucoc.
17. „	„ „	3000	1016	1,596	0,532	0,036	6,33	0,568	20,51	
18. „	„ „	2300	1017	0,972	0,324	0,015	4,4	0,339	18,99	285 000 Leucoc.
19. „	„ „	2100	1017	1,359	0,453	0,016	3,41	0.469	17,13	
20. „	„ „	2370	1016	1,374	0,458	0,028	5,76	0,486	20,8	
21. „	„ „	2380	1017	1,029	0,343	0,014	3,92	0,357	20,95	258 000 Leucoc. Arsacetin
22 „	„ „	2300	1017	1,14	0,38	0,019	4,76	0,399	20,21	
23. „	„ „	2220	1016	0,75	0,25	0,026	9,42	0,276	19,66	245 000 Leucoc.
24. „	„ „	2700	1016	1,14	0,38	0,014	3,55	0,394	21,8	
25. „	„ „	2420	1016	0,969	0,323	0,023	6,64	0,346	19,66	Arsacetin. Bestrahlung
26. „	„ „	3100	1015	1,887	0,629	0,033	4,98	0,662	20,33	
27. „	„ „	2545	1016	0,99	0,33	0,02	6,25	0,35	19,8	195000Leuc.**) 2724 000 Er. 78% Hb.
28. „	„ „	2950	1016	1,182	0,394	0,029	6,85	0,423	21,35	
29. „	„ „	2050	1018	0,915	0,305	0,024	7,29	0,329	18,19	
2. 5.	Thymus 300 gr.	1940	1019	1,89	0,63	0,043	6,38	0,673	19,77	246 000 Leucoc. **)
3. „	purinfr. Kost	2060	1018	2,046	0,682	0,052	7,08	0,734	20,7	
4. „	„ „	2190	1018	1,764	0,588	0,037	5,92	0,625	20,41	
5. „	„ „	2400	1017	2,034	0,678	0,042	5,83	0,72	21,79	
6. „	„ „	2260	1017	1,719	0,573	0,04	6,52	0,613	20,93	356 000 Leucoc.
7. „	„ „	1830	1018	1,209	0,403	0,028	6,72	0,431	17,52	
8. „	„ „	1050	1021	0,93	0,31	0,036	10,4	0,346	10,99	4 200 000 Er. 73% Hb. **)

*) Gesamt-N. wurde nach Kjeldahl bestimmt.

**) Prozentuelle Verteilung der Leucocyten:

	27.4.	2.5.	8.5.
Neutrophile polynukl. Zellen	40,5	39,33	37,66
Eosinoph. polynukl. Zellen	3,5	3,33	4,66
Mastzellen	7,25	6,33	7,0
Neutrophile Myelocyten	16,0	15,33	21,66
Neutrophile Uebergangszell.	27,0	25,33	22,33
Eosinoph. Myeloc.	0,5	0,33	1,0
Große Lymphocyten und Myeloblasten	2,75	4,66	3,6
Kleine Lymphocyten	1,5	2,66	2,0
Große Mononukl. Zellen	1,0	2,66	1 kernhalt. Erythroc., 1 Megaloblast.

Am 16. Juli 1910 ist P. gestorben.

Sektionsbefund: Myeloide Leukämie. Leukämische Schwellung und Injektion der Leber, die auf das 3fache ihres normalen Volumens vergrößert ist. Milz auf das 20fache ihres Volumens vergrößert, mit teilweise verdickter Kapsel und derber Konsistenz. Cyanotische Induration und leukämische Infiltration der Nieren. Leukämisches Knochenmark.

Wenn wir die endogenen Werte, d. h. die Werte vor Darreichung von Thymus betrachten, so ergibt es sich, daß sie sehr großen Schwankungen unterliegen, wie es auch Brugsch und Schittenhelm (9. c.) bei der Leukämie beobachtet haben. Der durchschnittliche endogene Wert (für 15 Tage) des Ū.N. — 0,394 gr.; B.N. — 0,024 gr.; der B.N. beträgt demgleichen 5,74% des Gesamtpurin-N. der gleich 0,418 gr. ist. Was den Einfluß der Darreichung von Thymus anlangt, so kann die Größe desselben nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da keine Konstanz in der Ausscheidung der Alloxurkörper vorhanden war; eine gewisse Vermehrung scheint stattgefunden zu haben, ob aber die erzeugte Steigerung der Ū.N. und B.N. Ausscheidung, wie bei dem Gesunden verläuft, konnte an diesem Fall nicht festgestellt werden. Die Angaben verschiedener Autoren sind widersprechend. [Adrian (18), Loewi (34)].

II. Fall. S. Myeloide Leukämie. Eintritt 26. VIII. 1910. Anamnese. 39jähriger Zimmermann, Heredität ohne Belang. Die ersten Beschwerden hat Patient seit Mitte März 1910; da habe er während der Arbeit beim Heben schwerer Lasten Stechen in der linken Seite bekommen. Seit Mitte Mai merkte er, daß er immer abmagere und daß er bei der Arbeit Atembeschwerden habe; auch merkte er, daß sein Leib in der linken Hälfte härter und überhaupt der ganze Leib dicker werde. Außer großer Mattigkeit hat P. keine anderen Beschwerden.

Objektiv: Abdomen aufgetrieben; Leibesumfang 94 cm. Die Milz erreicht mit ihrem unteren Pol die Verbindungslinie

der beiden Spinae ant. sup., überschreitet in der Gegend des Nabels ganz wenig die Mittellinie; der oberste Pol erreicht in der vorderen Axillarlinie die sechste Rippe. Milzmaße: größte Länge 32 cm, größte Breite 20,5 cm. Leber gut fühlbar; überragt in der Mamillarlinie gut 2 Finger breit den Rippenbogen. Keine Vergrößerung der Drüsen.

Blutbefund: Erythrocyten 2754000 Hb. 55 %
Leucocyten 175000

Prozentuelle Verteilung der Leucocyten:

Neutrophile polynukl. Zellen	35 %	Unter 500 Zellen 5 Normoblasten, 4 Megaloblasten.
Eosinoph. polynukl. Zellen	3,2%	
Mastzellen	4,8%	
Myelocyten	24,4%	
Große Lymphoc. u. Myeloblasten	0,8%	
Neutrophile Uebergangszellen	26,4%	
Eosinoph. Myelocyten	1,0%	
Lymphocyten	3,8%	
Mononukl. Zellen	0,6%	

[(Siehe Tabelle auf Seite 12).

**) Prozentuelle Verteilung der Leucocyten:

	19.9	23.9	29 9	3.10	7.10
Neutrophile polynukl. Zellen	19,5	33,5	44,0	35,5	36,75
Eosinoph. polynukl. Zellen	3,25	2,5	1,0	2,25	1,25
Mastzellen	4,25	3,25	1,5	4,5	2,5
Neutroph. Uebergangszellen	27,10	10,5	10,75	11,75	18,75
Myelocyten	38,0	44,75	38,0	39,0	34,5
Eosinoph. Myelocyten	4,15	1,25	1,75	2,0	1,75
Lymphocyten u. Myeloblasten	3,75	4,25	3,0	5,0	4,5
	Keine Normoblasten unter 400 Zellen.	1 Normoblast unter 400 Zellen.	Keine Normoblasten unter 400 Zellen.	3 Normoblasten unter 400 Zellen.	Keine Normoblasten unter 400 Zellen.

Von andern Untersuchern wurden bei myeloider Leukämie/- folgende Werte von endogenen Harnsäure- und Basenwerten gefunden. (Siehe Tabelle auf Seite 13.)

Wie aus Untersuchungen der beiden Fälle und in der Literatur angeführten Fälle sich herausstellt, sind die U.N. und die B. N.-Werte erhöht. Daß bei der myeloiden Leukämie die Xanthinbasen und vor allem die Harnsäurewerte erhöht sind, ist schon seit langer Zeit bekannt (v. Noorden (40 S. 902, 905 906). Einen überausgroßen Harnsäurewert von 8,72 gr. hatte

/- Bei der lymphatischen Leukämie erscheinen nach den Angaben von Gumprecht (20), Magnus Levy (37), Stejskal und Erben (64) u. A. die Harnpurine nicht gesteigert.

Vor den Untersuchungen ca. 1 Woche purinfreie Kost. P. ist die ganze Zeit fieberfrei gewesen.

Tabelle II.

Myeloide Leukämie. Pat. S.

Datum	Diät	Harnm.	Sp. Gew.	Ūingr.	Ū. N.	Purinbasen N.	Purinbasen % d. Ges. P. N.	Ges. P. N.	Ges. N.	Bemerkungen
18. 9.	purinfr. Kost	2250	1016	1,281	0,427	0,024	5,31	0,4516	17,24	
19. „	„ „	2180	1016	1,2825	0,4275	0,0221	4,92	0,4496	16,46	425 000 Leucoc. **)
20. „	„ „	2100	1017	1,2072	0,4024	0,0209	4,94	0,4233	16,09	3 515 000 Er. 60% Hb.
21. „	„ „	2280	1016	1,284	0,428	0,022	4,89	0,450	15,75	
22. „	„ „	1830	1016	1,1655	0,3885	0,0161	3,98	0,4046	13,33	Ehrlich-Hata 0,6 g
23. „	„ „	2100	1016	1,3884	0,4628	0,0229	4,71	0,4857	15,53	388 000 Leucoc. **)
24. „	„ „	1700	1019	1,7355	0,5785	0,0264	4,36	0,6049	15,79	
25. „	„ „	1700	1018	1,3035	0,4345	0,020	4,41	0,4545	13,58	
26. „	„ „	1750	1018	1,3749	0,4583	0,021	4,3	0,4793	13,47	639 000 Leucoc.
28. „	„ „	1800	1017	1,638	0,546	0,0267	4,64	0,5727	16,18	2 952 000 Er. 57% Hb.
29/30. 9.*	„ „	1615	1019	1,1427	0,3809	0,0216	5,37	0,4025	14,66	542 000 Leucoc. **)
1/2. 10.	„ „	1850	1018	1,8762	0,6254	0,0270	4,14	0,6524	16,77	
3/4. „	„ „	1800	1018	1,503	0,501	0,0215	4,12	0,5225	14,38	542 000 L.**) 2975 000 Er. 55% Hb.
5/6. „	„ „	1625	1018	1,2387	0,4129	0,0237	5,43	0,4366	11,65	
7/8. „	„ „	2300	1016	1,4664	0,4888	0,0384	7,28	0,5272	16,49	539 000 L.**) 3 200 500 E 58% Hb.
9/10. „	„ „	2175	1016	1,4961	0,4987	0,0368	6,87	0,5355	16,43	
Durchschnitt:					0,4663	0,0244	4,97	0,907		

*) Vom 29. 9 wurde der Urin von je 48 Stunden untersucht; in der Tabelle wird das Mittel von zwei Tagen der Uebersichtlichkeit halber geschrieben.

	U. N.	Purinbasen N.	% d. Ges. P. N.	Ges. P. N.	
Brugsch und Schittenhelm (9 c.) (Kr. Schm.)	0,33	0,027	7,58	0,357	196000 Leuk.-230000 „
Taylor (66) (Salkowski)	0,743	0,066	8,16	0,809	575000 „
do.	0,300	0,040	11,76	0,340	448000 „
Rotky (51) (Kr. Schm.)	0,1066	0,0129	12,1	0,1195	
do.	0,2241	0,01677	7,48	0,24097	
Die ob. cit. Fälle	0,394	0,024	5,74	0,418	195000 Leuk.-356000 „
	0,4663	0,0244	4,97	0,4907	388000 Leuk.-639000 „

Magnus-Levy (37), ein „Unikum", wie er es selbst sagt, bei fast purinfreier Kost gefunden; sehr hohe Zahlen fanden auch Ebstein (14), Sticker (61) u A. Die Erhöhung der endogenen Harnsäurewerte ist offenbar durch den Zerfall der in abnormer Menge produzierten unreifen Zellen bedingt. Auf den Einfluß des Kernzerfalls auf die Harnsäureausscheidung hatte schon Horbaczewski (25 b.) hingewiesen. Die regellose Bildung und Zerstörung derselben bedingt die Schwankungen in der Harnsäure- und Basenausscheidung; ein absoluter Parallelismus zwischen der Leukocytenzahl und der Alloxurkörperausscheidung läßt sich nicht feststellen; ja in einzelnen Fällen laufen sogar beide Größen ganz entgegengesetzt. Hohe Harnsäurewerte bei hoher Leukocytenzahl wurden von Sticker (61), Kühnau (32, 35) und Magnus Levy (37) II. Fall beobachtet; niedrige Werte bei hoher Leukocytenzahl bei Magnus Levy Fälle IV und V. In manchen Fällen ist eine Zunahme der Harnsäurewerte bei Steigerung der Leukocytenzahl beobachtet worden [Sticker (61)] und andererseits Steigerung bei Schwund derselben [Magnus Levy (37), Kühnau (35)]. Auch bei Röntgenbestrahlung, wo die Leukocytenzahl manchmal ziemlich beträchtlich beeinflußt wird und eine stetige Vermehrung der Harnsäureausscheidung zu erwarten wäre, (Pribram und Rotky (44), Jacob und Krüger (27), Rosenstern (49) haben so eine Zunahme an ihren Fällen beobachtet), ist kein beständiger Parallelismus festzustellen. [Lossen und Morawitz (36), Rosenberger (48)]. Daß die Höhe der Harnsäureausscheidung und die Leukocytenzahl durchaus nicht immer miteinander parallel gehen, erklärt sich wohl daraus, daß die Harnsäureausscheidung doch

nur ein Maß ist für die Zahl der zerfallenden Leukocyten. Die Gesamtzahl der Leukocyten und die Zahl der zerfallenden Zellen brauchen durchaus nicht in einem constanten Verhältnis zu einander zu stehen.

III. Fall. K. chronische Gicht. Eintritt 26. IV. 1910. Anamnese: Der Vater des Patienten bekam mit 56 Jahren einen Schlaganfall. Mutter an Unterschenkelgeschwür gestorben. Zwei Schwestern, die ziemlich fettleibig waren, starben an Schlaganfall. Eine Schwester starb an Fußgangrän; einem Bruder mußte das Bein wegen Gangrän amputiert werden. Ein Bruder leidet an Gicht.

Bei dem P. traten eines Nachts im Jahre 1887 plötzlich Schmerzen im linken Fußgelenk auf. Das Gelenk war geschwollen und gerötet. Die Beschwerden ließen aber bald nach. Im Frühjahr des nächsten Jahres stellten sich ebenso plötzlich Schmerzen, Schwellung und Rötung des rechten Großzehengelenkes ein. Jedes Jahr mit Vorliebe im Frühjahr oder im Herbst stellten sich analoge Anfälle ein, die an Schmerz und Dauer zunahmen und sich allmählich auf sämtliche Gelenke der Extremitäten, auch auf die Gelenke des Halses erstreckten.

Objektiv: An den Ohren Tophi, welche nach der Eröffnung Uratkristalle zeigten. Verkrüpplung der beiden Hände infolge der Veränderungen an allen Gelenken. Die Interossei in atrophischem Zustand. Aktive und passive Bewegungen in sämtlichen Gelenken der oberen und unteren Extremitäten mit Ausnahme der beiden Hüftgelenke, welche frei beweglich sind, behindert. Bewegungen des Kopfes nach rechts sind beschränkt. Urin: Kein Eiweiß, keine freie Harnsäure. Acidität 22. Vor der Untersuchung bekam P. ca. eine Woche purinfreie Kost. P. ist die ganze Zeit fieberfrei gewesen.

(Siehe Tabelle auf Seite 15.)

Endogene Werte. (I. Periode) Durchschnitt von 3 Tagen: Harnsäure N. — 0,063 Basen N. — 0,005, welche 7,35% des Gesamt-Purin N. (0,068) ausmachen.

IV. Fall. St. chronische Gicht. Eintritt 11. II. 1910. Anamnese: Seit drei Jahren leidet Patient jährlich an einem Gichtanfall. Zuerst hatte P. die Anfälle an beiden Großzehengelenken, am linken Arm und am linken Knie; jetzt ist auch die rechte Hand von der Gicht affiziert.

Objektiv: Beim Eintritt in die Klinik sind die 3 ersten Finger der rechten Hand und das rechte Knie etwas geschwollen; die Haut ist leicht gerötet, auf Druck schmerzhaft. Auf Moorbäder sind Schwellung und Schmerzen rasch verschwunden. Der Urin enthält kein Eiweiß. Ca. 1 Woche vor der Untersuchung bekommt P. purinfreie Kost. P. ist die ganze Zeit fieberfrei.

(Siehe Tabelle auf Seite 16.)

Tabelle III.

Chronische Gicht. Pat. K.

1. Periode.

Datum	Diät	Harnm	Sp. Gew.	Üingr.	Ü. N.	Purinbasen N.	Purinbasen % d. Ges. P. N.	Ges. P. N.	Ges.N.	Bemerkungen
9. 5.	purinfr. Kost	1580	1008	0,186	0,062	0,0056	8,28	0,0676	6,73	
10. „	„ „	1050	1011	0,183	0,061	0,0045	6,87	0,0655	6,13	
11. „	„ „	1300	1010	0,201	0,067	0,0048	6,69	0,0718	7,67	

2. Periode.

12. „	Thymus 300 g	1035	1012	0,339	0,113	0,0076	6,22	0,1206	6,53	
13. „	purinfr. Kost	1410	1009	0,321	0,107	0,0044	3,05	0,1114	8,34	
14. „	„ „	1030	1011	0,3	0,1	0,0058	5,48	0,1058	7,25	
15. „	„ „	1400	1009	0,3	0,1	0,005	4,76	0,105	7,93	
16. „	„ „	1200	1010	0,258	0,086	0,0052	5,7	0,0912	6,95	
17. „	„ „	1400	1010	0,255	0,085	0,0046	5,13	0,0896	7,5	

3. Periode.

18. „	„ „	1060	1011	0,186	0,062	0,0052	7,74	0,0672	6,54	Aderlaß von 200 ccm; freie Harnsäure. Murexidprobe positiv.
19. „	„ „	1040	1012	0,198	0,066	0,0054	7,56	0,0714	6,51	

Resultate der Untersuchung:

Tabelle IV.

„Geheilte“ Gicht. Pat. St.

1. Periode.

Datum	Diät	Harnm.	Sp. Gew.	Ūingr.	Ū. N.	Purinbasen N.	Purinbasen %des Ges. P. N.	Ges. P. N.	Ges. N.	Bemerkungen
1. 6.	purinfr. Kost	880	1017	0,228	0,076	0,0055	6,75	0,0815	7,47	
2. „	„ „	1150	1016	0,246	0,082	0,0048	5,53	0,0868	8,61	
3. „	„ „	2155	1010	0,243	0,081	0,0048	5,59	0,0858	9,45	

2. Periode.

4. „	Thymus 300 g	1740	1013	0,51	0,17	0,0063	3,57	0,1763	13,2	
5. „	purinfr. Kost	1830	1012	0,456	0,152	0,0073	4,58	0,1593	13,85	
6. „	„ „	2300	1008	0,282	0,094	0,0053	5,34	0,0993	10,55	

3. Periode.

7. „	„ „	1900	1011	0,258	0,086	0,0045	4,97	0,0905	8,99	
8. „	„ „	1670	1012	0,252	0,084	0,0052	5,83	0,0892	10,79	
9. „	„	1740	1011	0,255	0,085	0,0045	5,03	0,0895	9,38	Aderlaß von 160 ccm. Keine freie Ū. Murexidprobe negativ.
10. „	„ „	2100	1009	0,246	0,082	0,0047	5,42	0,0867	9,18	

Der endogene Wert des Ū. N. beträgt 0,080, des B. N. 0,005 des Ges.-P.-N. 0,085. Der B.N. bildet 5,88 % des Ges.-P.-N.

In beiden untersuchten Fällen von Gicht ergibt sich, daß die Ū.-N.-Werte an der untersten Grenze der Norm liegen. Ueber niedrige Harnsäurewerte bei Gicht liegen sehr viel Beobachtungen vor. (Laquer (33 b.), Großmann (19), v. Noorden und Schliep (41), Kaufmann und Mohr (28), Pollak (43), Eschenburg (15) u. A.).

Ein Schwanken der endogenen Werte ist nicht beobachtet worden. Brugsch und Schittenhelm (9 g. S. 70), konstatierten auch, daß die täglichen endogenen Harnsäure-Schwankungen bei der Gicht, sofern keine Anfälle bestehen, keine größeren sind, als beim Gesunden. Was die Purinbasen betrifft, so finden wir zu wenig Angaben über normale Werte, um die erhaltenen Werte mit denselben vergleichen zu können.

Ueber Alloxurkörperausscheidung bei der Gicht finden wir folgende Angaben:

(Siehe Tabelle auf Seite 18.)

Wie sich aus den angeführten Zahlen ergibt, kann das Verhältnis zwischen dem gesamten Harnpurin und den Purinbasen in ziemlich weiten Grenzen schwanken, sodaß die Angaben von Burian und Schur (10), daß bei der Gicht nur die Harnsäureausscheidung gestört ist, während die Purinbasenausscheidung wenig gestört zu sein scheint, schwer zu prüfen ist. Größer als bei der genuinen Gicht scheint der %-Gehalt der Purinbasen bei Bleigicht zu sein, was vielleicht mit einer Schädigung der Niere im Zusammenhang steht.

Ganz auffallend niedrig absolut und relativ erscheint der Purinbasenwert, den Rotky anführt. — 0,002 gr. pro Tagesmenge. Es ist selbstverständlich, daß bei solch geringen Mengen jeder Bestimmungsfehler sich bemerkbar geltend macht.

In unseren beiden Fällen wurde nach festgestellter Konstanz in der Harnsäure- und Purinbasenausscheidung je 300 gr. Thymus gegeben. Die ersten Versuche über Thymusausscheidung bei der Gicht finden wir bei Vogt (68), Reach (45), Kaufmann und Mohr (28). Alle stellten sie fest, daß bei den Gichtikern die Harnsäureausscheidung nach Darreichung von Nukleinbasensubstanzen in geringerem Maße als beim Gesunden stattfindet. In neuerer Zeit finden sich in derselben Richtung und mit denselben Resultaten Untersuchungen von v. Noorden und Schliep (41), Pollak (43), Hirschstein (23). von Noorden (40) betont auf Grund dieser Untersuchungen, daß große Verschiedenheiten in der Reaktion des Gichtikers auf Purineinfuhr bestehen. Reach (45) und Hirschstein (23)

	U. N.	Purinbasen N.	Purinbasen % d. Ges. P. N.	Ges. P. N.	
Frank & Funk (16) (Kr. Schm.)	0,1160	0,019	14,07	0,135	Bleigicht (Durchschnitt von 2 Tagen)
do.	0,0369	0,0092	19,96	0,0461	„ „ „ 3 „
do.	0,1640	0,0073	4,26	0,1713	Gicht (Durchschnitt von 2 Tagen)
Salecker (53) (Kr. Schm.)	0,1006	0,0139	12,14	0,1145	„ „ „ 8 „ vor dem Anfall
do.	0,1015	0,007	6,45	0,1085	nach dem Anfall
Rotky (51) (Kr. Schm.)	0,1133	0,0020	1,73	0,1153	Gicht
Brugsch & Schittenhelm (9. c.) (Kr. Schm.)	0,0691	0,0087	11,15	0,078	Gicht (IV) (Durchschnitt von 9 Tagen)
do.	0,1024	0,0109	9,82	0,111	„ (V) „ „ 9 „
do.	0,0878	0,0105	11,96	0,0983	„ (VII) „ „ 6 „
do.	0,0424	0,0102	19,39	0,0526	Bleigicht (XI.) (Durchschnitt von 6 Tag.)
do.	0,1046	0,0077	6,87	0,1123	„geheilte“ Gicht (XIV.)
Tollens (67) (Kr. Schm.)	0,115	0,0184	13,79	0,1334	Gicht und Schrumpfniere (Durchschnitt von 3 Tagen)
III. Fall s. oben	0,063	0,005	7,35	0,068	Durchschnitt von 3 Tagen.
IV. Fall s. oben	0,08	0,005	5,88	0,085	„ „ 3 „

beobachten, daß bei manchen Gichtikern nach Darreichung von Thymus oder überhaupt nukleinreicher Nahrung ein Gichtanfall ausgelöst wurde.

Was die Ausscheidung der Basen nach Thymusdarreichung betrifft, so finden wir Versuche von Brugsch und Schittenhelm mit Darreichung von thymonukleinsaurem Natron und hefenukleinsaurem Natron nach vorhergegangener purinfreier Kost beim Normalen und auch bei Gichtikern. Beim Normalen (9 c Beobachtung XII. S. 507 u. 524) gestaltet sich die Purinbasenausscheidung folgendermaßen: die Harnsäureausscheidung (vor dem Versuch täglich 0,127 Ū.N.-endogene Harnsäureausscheidung) steigt bei Nukleinsäurezufuhr sofort sehr bedeutend an, um nach dem Aussetzen sofort wieder auf den endogenen Wert herabzufallen. Die Purinbasenausscheidung dagegen wird durch die Nukleinsäurezulage nur um ein sehr geringes vermehrt; das hat den begreiflichen Effekt, daß der prozentische Anteil des Purinbasen-N. an dem Gesamtpurin-N. an den Versuchstagen sehr bedeutend absteigt (von 11,6 Proz. auf 5,9 Proz. bis 5,4 Proz.—4,1 Proz. und in der Nachperiode wieder 10,9 Proz.)

(Siehe Curve I auf Seite 20.)

Aus diesem Verhalten ziehen Brugsch und Schittenhelm den Schluß, daß der Normale aus den zugelegten Nukleinen sehr rasch die Purinbasen abspaltet und diese prompt zu Harnsäure umbildet.

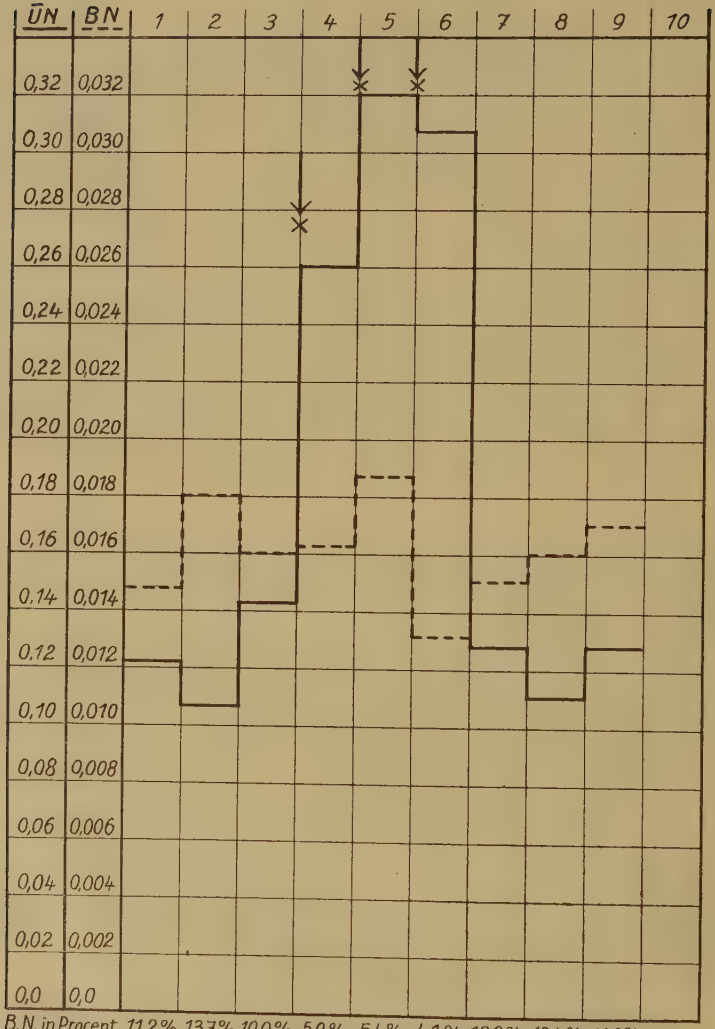
Beim Gichtkranken (Beobachtung IV. Periode X S. 485 und 514) ist der Anstieg der Harnsäure nach Nukleinsäuregaben ein geringer und verschleppter; Purinbasen steigen aber im Gegensatz zum Normalen ganz beträchtlich an, wobei das Maximum des Anstiegs auf den Tag nach dem Aufhören der Nukleinsäurezufuhr fällt; also auf einen Zeitpunkt an dem der Normale längst alles als Harnsäure ausgeschieden hätte. Auf den prozentischen Anteil des Basen-N. an der Gesamtpurin N.-Ausscheidung muß es die Wirkung haben, daß er nicht abfällt, wie beim Gesunden, sondern sogar ansteigt, (von 10,5 Proz. auf 14,1 Proz.—7,3 Proz.—16,4 Proz.—10,2 Proz.—13,2 Proz.) und auch noch im Beginn der Nachperiode einen hohen Wert nachweist.

(Siehe Curve II auf Seite 21.)

Aus diesen ihren Befunden schließen Brugsch und Schittenhelm, daß beim Gichtkranken zunächst die Bildung der Basen aus der Nukleinsäure (Purinbasenumbildung) verzögert ist, daß ferner die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure ebenfalls verlangsamt ist. Sie nehmen also an, daß es sich beim Gichtiker nicht nur um eine Anomalie der Harnsäurezerstörung, wie sie sich in dem stets anzutreffenden Harnsäuregehalt des Blutes äußert, vorhanden ist, sondern vor allem auch eine gestörte,

Curve I.

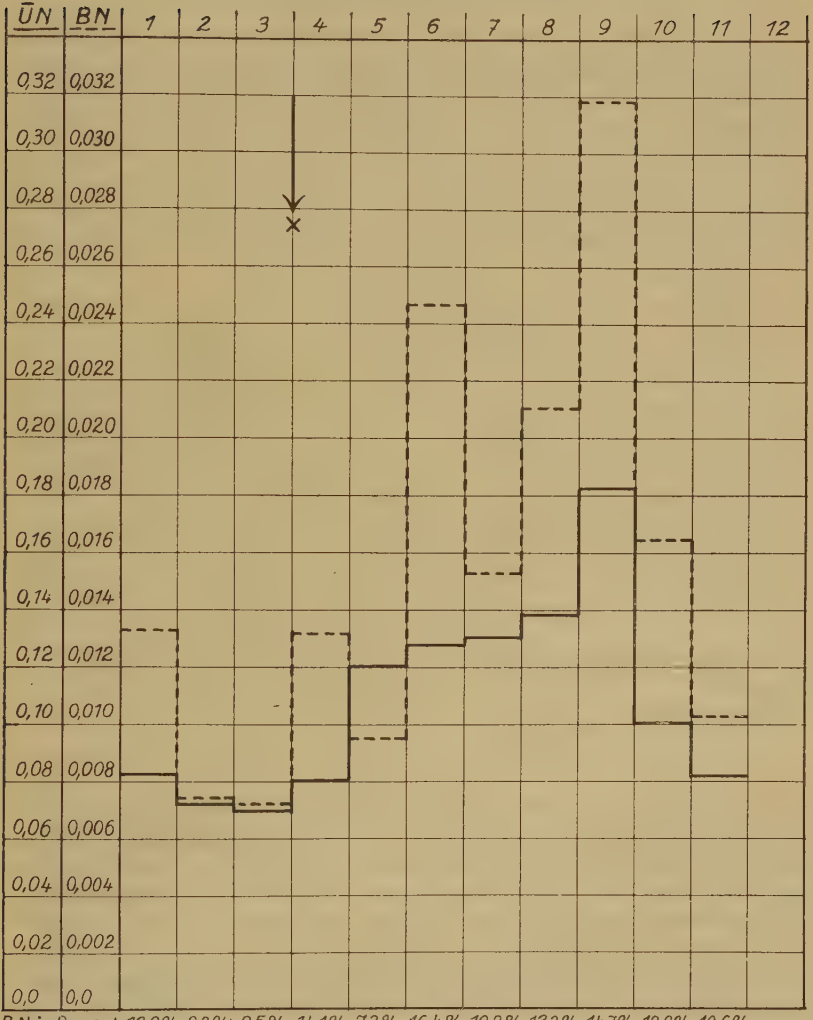
Normalversuch von Brugsch und Schittenhelm.



d. h. verlangsamte Purinbasenumsetzung und damit um eine verlangsamte Harnsäurebildung, also eine Anomalie des ganzen fermentativen Systems der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung.

Curve II.

Gicht (IV) von Brugsch und Schittenhelm.



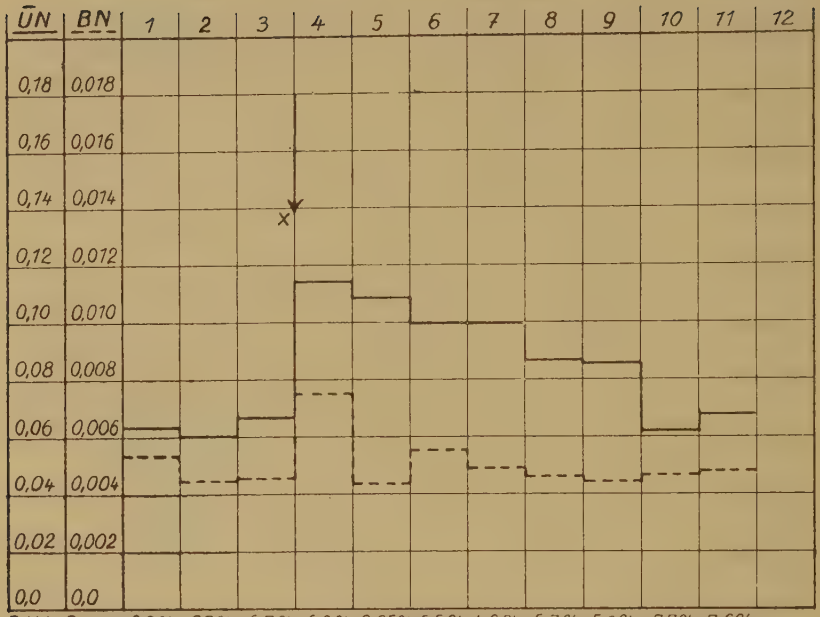
B.N. in Procent des Gesamt P.N. 13,9% 9,3% 9,5% 14,1% 7,3% 16,4% 10,2% 13,2% 14,7% 13,9% 10,6%

× Nucleinsaures Na. 10 gr.

In dem ersten von mir untersuchten Fall (Tabelle III) handelt es sich um einen typischen Fall von chronischer Gicht; es gelang ohne Schwierigkeit bei purinfreier Kost im Blute Harnsäure nachzuweisen. Dem Patienten wurden 300 gr. Thymus verabreicht = 1,29 gr. Purin N. Der endogene Wert des Purin N.

Curve III.

Pat. K. Gicht s. Tabelle III.



betrug 0,068 gr.; die Mehrausscheidung an den 6 Tagen der II. Periode betrug 0,2156 gr., was 16,71% des zugelegten Purin N. ausmacht. Die Harnsäureausscheidung stieg nur in mäßigem Grade an, war aber auf 6 Tage verschleppt. Die Ausscheidung der Purinbasen war nur am ersten Tage deutlich erhöht, nicht ganz in gleichem Maße wie die Ū-Ausscheidung und ging dann auf den endogenen Wert zurück; ihr Anteil an der Gesamt-Purinausscheidung war demnach am ersten Tag ein wenig, an den folgenden Tagen recht beträchtlich herabgesetzt (7,35 Proz.—6,2 Proz.—3,05 Proz.—5,5 Proz.—4,8 Proz.—5,7 Proz.—5,1 Proz.—7,7 Proz.—7,6 Proz.

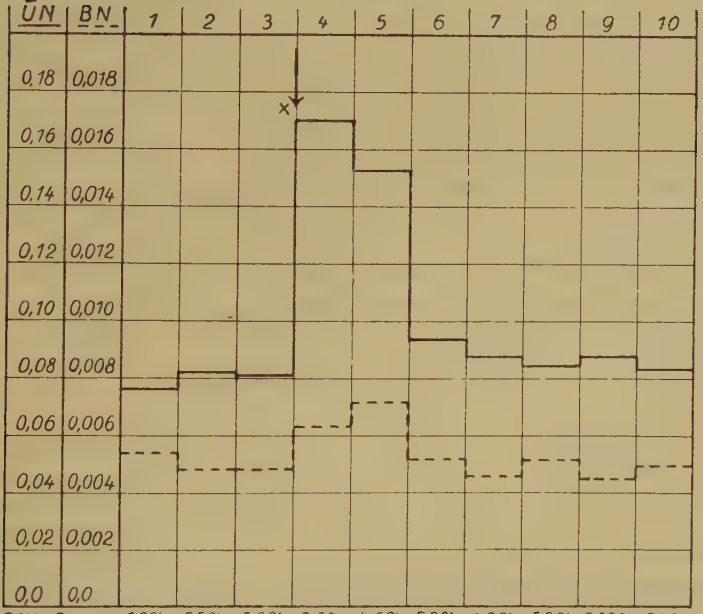
Der von Brugsch und Schittenhelm in ihren Fällen beobachtete beträchtliche, aber verschleppte Anstieg der Purinbasen und das dadurch bewirkte Ansteigen des Prozentgehaltes des Basen-N. an der Gesamt-Purin-N.-Ausscheidung ließ sich also in meinem Fall nicht feststellen.

Der zweite von mir untersuchte Fall (Tabelle IV) hatte früher sicher Gichtanfälle gehabt und es war vor einem Jahr (als der P. im Krankenhause war) im Blut Harnsäure gefunden worden.*)

Die für Gicht bezeichnende Verschleppung der Harnsäureausscheidung war hier nicht in charakteristischer Weise vorhanden, doch war der Gesamtplus der Harnsäureausscheidung geringer, als beim Gesunden, nämlich 12,48 %.**) Beim Gesunden sind nach Brugsch und Schittenhelm 26% und 23,7% des verabreichten Purin N. ausgeschieden worden. Da es mir auch nicht gelang im Blute Harnsäure zu finden, so waren also die Hauptmerkmale der gichtischen Stoffwechselstörung zur Zeit

Curve IV.

Pat. St. „Geheilte Gicht" s. Tabelle IV.



*) Salomon (54) beobachtete auch bei seinen Versuchen, daß die Harnsäure in anfallfreien Perioden nicht immer nachzuweisen sei.

**) Beim Gesunden sind nach Brugsch und Schittenhelm 23,7% und 26% des verabreichten Purin-N ausgeschieden worden.

der Ausführung des Versuches nicht vorhanden. Man kann also, ähnlich wie es Brugsch und Schittenhelm tun, von einem „geheilten Gichtkranken" sprechen, wobei natürlich nicht vorauszusetzen braucht, daß diese Heilung eine dauernde ist.

Auf jeden Fall ist es nicht gestattet aus den Werten der Purinbasen in diesem Fall einen Schluß auf ihr Verhalten bei der Gicht zu ziehen. Sie verhielten sich übrigens ähnlich, wie in dem obenerwähnten Fall typischer Gicht; ihr Wert war an den beiden der Thymusgabe folgenden Tagen mäßig erhöht, die Erhöhung war aber viel geringer als die der Harnsäurezahlen, infolgedessen ergab sich auch hier ein Herabsetzen des prozentischen Anteils des Basen-N.

Um eine genügende Grundlage für das theoretisch so wichtige Verhalten der Purinbasen bei der Gicht zu gewinnen, ist die Untersuchung weiterer Fälle dringend nötig.

Nach allen Untersuchungen kann es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß bei der Bildung der Harnsäure aus der Nukleinsäure die Purinbasen als intermediäre Produkte auftreten. Auffällig ist nur, daß immer ein Teil der Purinbasen der Oxydation zu Harnsäure entgeht. Das ist selbst dann der Fall, wenn, wie bei der purinfreien Ernährung des Gesunden an die oxydative Leistungsfähigkeit gegenüber Purinbasen nur sehr geringe Anforderungen gestellt werden. Sonst pflegen doch intermediäre Produkte nicht in die Ausscheidung hinüberzugehen; es sei denn, daß sie einmal in abnorm großer Menge zugeführt, resp. im Körper gebildet werden. Ein ähnliches Beispiel ist aber aus dem pathologischen Stoffwechsel bekannt: bei der Acidose tritt neben der Acetessigsäure regelmäßig die Oxybuttersäure, die mit großer Wahrscheinlichkeit als intermediäre Zwischenstufe zwischen Buttersäure und Acetessigsäure aufzufassen ist, in den Harn über. Neubauer (42) hat versucht dieses Verhalten so zu deuten, daß der Prozeß der Oxydation der Oxybuttersäure zu dem Endprodukte Acetessigsäure prinzipiell nicht quantitativ verläuft, sondern eine sogenannte umkehrbare Reaktion ist, die einem Gleichgewichtszustande zustrebt. Als Stütze für diese Anschauung führte er an, daß es durch reiche Zufuhr von Acetessigsäure gelingt, den umkehrbaren Prozeß — die Reduktion der Acetessigsäure zu Buttersäure tatsächlich nachzuweisen. Auch die relative Konstanz des Verhältnisses der Acetessigsäure zu Buttersäure im Harn bei Acidose bietet eine Stütze für diese Anschauung.

In ähnlicher Weise wäre vielleicht auch das konstante Vorkommen der Purinbasen im Harn zu erklären. Man könnte sich vorstellen, daß auch die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure ein umkehrbarer Prozeß sei, der niemals zu quantitativer Ueberführung der Basen in Harnsäure führt, sondern bei einem bestimmten Gleichgewichtszustande Halt macht.

Herr Dr. Neubauer schlug mir vor die Prüfung dieser Hypothese zu übernehmen. Der Plan war dabei der, zu einem wirksamen, d. h. fermenthaltigen Organextrakt soviel Harnsäure zuzusetzen, daß nicht wie in den bisher angestellten Organversuchen [Spitzer (65), Wiener (71 b.), Schittenhelm (58 a. b.) u. A.*)] die Oxydation der Basen zu Harnsäure, sondern umgekehrt, ihre Reduktion zu Purinbasen in Erscheinung trete, d. h. der Prozeß sich auf folgende Weise B.N. $\rightleftarrows$ $\bar{U}$.N. gestalte.

Zu den Versuchen habe ich Milzextrakt verwendet, da die Milz im Gegensatz zu Leber [Burian (11a.)], Niere, [Schittenhelm (58 c. d.)], Muskel [Schittenhelm (58 c.)] keine urikolytischen Fermente besitzt (Schittenhelm l. c.), also einfachere Versuchsbedingungen darbietet. Die Technik der Versuche war folgende: die frisch vom Schlachthaus erhaltene Milz wurde in der Fleischhackmaschine zerkleinert; 500- 700 gr. des erhaltenen Breies mit 3 Liter Wasser und 80 ccm. Chloroform durch den automatischen Rührer durchgearbeitet, der erhaltene Extrakt koliert und zum Versuch verwendet. Von dem Extrakte wurden stets zu je 600 ccm für den Versuch gebraucht.

In der I. Portion wurden sofort B.N. und $\bar{U}$.N. bestimmt; in der II. Portion wurden 150 ccm Wasser hinzugefügt; in der III. Portion wurde harnsaures Natron in Lösung hinzugefügt (150 ccm derselben jedesmal 0,4 — 0,5 gr. N. — enthaltend, wobei dieses genau bestimmt wurde). Die II. und III. Portionen wurden für 2 Tage in den Brutschrank bei 37° gebracht und darauf B.N. und $\bar{U}$.N. in beiden Portionen bestimmt.

Es ergaben sich bei diesen Versuchen folgende Resultate:

I. Versuch.

	I.	II.	III.
$\bar{U}$. N.	0,015%	0,059%	0,27 %
B. N.	0,024 „	0,052 „	0,056 „

II. Versuch.

	I.	II.	III.
$\bar{U}$. N.	0,0251%	0,0291%	0,3440%
B. N.	0,0134 „	0,0200 „	0,0199 „

*) Burian gibt zwar an, daß in Rinderleberextrakten die Reduktion der Harnsäure zu Purinbasen nicht in merklichem Maße vor sich geht, doch könnten seine Versuche keinen Beweis für die Möglichkeit, bezw. Unmöglichkeit der umkehrbaren Reaktion bieten, da bei ihm die Harnsäure nicht nur nicht in Ueberschuß vorhanden war, sondern im Gegenteil die Purinbasen in Form von Xanthin zugefügt wurden.

Somit ergab sich keine Vermehrung der Purinbasen bei Zusatz von Harnsäure. Es konnte noch in Betracht kommen, daß vielleicht bei vollkommener Sauerstoffausschaltung die Reduktion der Harnsäure zu Purinbasen stattfindet. Ich wiederholte deshalb den Versuch in derselben Weise wie vorher; nur wurde durch die entsprechenden Extrakte (Portion II. und III.) Wasserstoff bis zur Sättigung geleitet. Doch auch bei diesem Versuch ergab sich in Bezug auf die Umwandlnng der Harnsäure zu Purinbasen ein negatives Resultat.

III. Versuch.

	I.	II.	III.
Ū. N.	0,026 %	0,0381%	0,467 %
B. N.	0,0145 „	0,0302 „	0,0312 „

Es wäre aber möglich, daß die gegebenen Versuchsbedingungen diesen negativen Ausfall verursacht haben. Wenn man nämlich den Anteil des Purinbasen N. an dem Gesamtpurin N. in den drei Versuchen berechnet, so ergeben sich folgende Werte:

Beim I. Versuch beträgt der B. N.
in Portion I. 61,54% des Gesamtpurin N.
„ „ II. 46,85 „ „ „ „
„ „ III. 17,36 „ „ „ „
Beim II. Versuch
in Portion I. 34,81 „ „ „ „
„ „ II. 40,73 „ „ „ „
„ „ III. 5,47 „ „ „ „
Beim III. Versuch
in Portion I. 35,8 „ „ „ „
„ „ II. 44,22 „ „ „ „
„ „ III. 6,26 „ „ „ „

Bei allen Versuchen wurde die hinzugefügte Harnsäure quantitativ zurückerhalten, was in Uebereinstimmung mit den Angaben über das Fehlen eines urikolytischen Fermentes steht. Somit hat sich eine Umkehr der oxydativen Reaktion Purinbasen → Harnsäure unter den gegebenen Bedingungen nicht feststellen lassen. Der prozentische Anteil der Purinbasen ging aber in keinem Versuche unter 5% herunter. Nun ist nach den Harnuntersuchungen zu vermuten, daß der Gleichgewichtszustand zwischen Basen und Harnsäure, wenn ein solcher tatsächlich besteht, etwa dem Verhältnis 5—10 Teile zu Basen 90—95 Teile Harnsäure entsprechen dürfte, denn die meisten Bestimmungen ergeben, daß der Basen-N. 5—10 % des Gesamtpurin N. ausmacht Die umge-

kehrte Reaktion — die Reduktion der Harnsäure zu Basen in Organextrakten würde aber nur dann in Erscheinung treten können, wenn dieses Gleichgewichtsverhältnis von vorneherein zu Ungunsten der Basen gestört wäre. Es wird notwendig sein, die angeführten Versuche nochmals unter Verwendung größerer Harnsäuremengen zu wiederholen oder statt mit Organextrakten mit basenfreien Fermentlösungen anzustellen.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. Friedr. v. Müller für die gütige Ueberlassung des Materials und Herrn Privatdozenten Dr. Otto Neubauer für die Anregung zu dieser Arbeit und das freundliche Jnteresse, das er an ihr genommen hat, meinen ergebensten Dank aus.

Literaturverzeichnis:

1. Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.
2. Albanese, Archiv f. experiment. Path. & Pharm. 35. S. 449 1895.
3. Arnstein, Zeitschr. f. Phys. Chem. 23. S. 417. 1897.
4. Axisa, Zentralbl. f. innere Medizin. 31. S. 113. 1910.
   Adrian, cit. bei Galdi (18)
5. Bendix s. Schittenhelm
6. Besser, Therapie der Gegenwart. 50. S. 321. 1909.
7. Bondzynski & Gottlieb a) Arch. f. exper. Path. & Pharm. 36. S. 45. 1895
   „ „ b) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28. S. 1113.
8. Brandenburg, Berl. kl. Wochenschr. 33. S. 137. 1896.
9. Brugsch & Schittenhelm a) Arch. f. exper. Path. & Ther. 4. S. 438. 1907.
   b) „ „ „ „ „ 446. „
   c) „ „ „ „ „ 480. „
   d) „ „ „ „ „ 532. „
   e) „ „ „ „ „ 538. „
   f) „ „ „ „ „ 556. „
   g) Der Nukleinstoffwechsel. Jena 1910.
10. Burian und Schur . . . . . a) Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. 80. S. 255. 1900.
   b) „ „ 87. S. 239. 1901.
   c) „ „ 94 S. 273. 1902.
11. Burian . . . . . a) Zeitschr. f. physiol. Chemie 43. S 497. 1904/5.
   b) II. Ergebnisse d. Physiologie S. 768. 1906.
12. Camerer . . . . . a) Zeitschr. f. Biol. 26. S. 104. 1890.
   b) „ 27. S. 153. 1890.
   c) „ 28. S. 72. 1891.
   d) „ 33. S. 139. 1896.
   e) „ 35. S. 206. 1897.
13. Dombrowski Zeitschr. f. phys. Chemie, 54. S. 390. 1907 8.
14. Ebstein Deutsches Arch. für kl. Med. 44. S. 343. 1889.
15. Eschenburg, Münchn. med. Wochenschr. S. 2263. 1905.
   Erben s. Stejskal,
16. Frank & Funk, Deutsche med. Wochenschr. S. 519. 1909.
17. Frank & Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chemie. 63. S. 269.
18. Galdi Arch. f. exper. Path. & Pharm. 49. S. 213. 1903.
   Gottlieb s. Bondzynski.
19. Grossmann, Berl. kl. Wochenschr. Nr. 24. 1903.
20. Gumprecht, Zentralbl. allg. Path Nr. 20. 1896.
21. Heß & Schmoll a) Arch f. exper. Path. & Ther. 37. S. 243. 1896.
   b) Verhandlungen d. Kongr. f. innnere Med. 14. S. 330. 1896.
22. Hirschfeld Virchows Archiv. 114. S. 301. 1888.
23. Hirschstein Arch. f. exper. Path. & Therapie. 2. S. 619. 1906.
24. His Frankf. Naturforsch. Vers. Berl. Kl. W. S. 970. 1896.

25. Horbaczewski a) Monatsh. d. Chemie. X. S. 624. 1889.
b) „ XII. S. 221. 1891.
26. Huppert Zeitschrift f. phys. Chemie 22. S. 556. 1896/7.
72. Jacob & Krüger Deutsche med. Wochenschr. 2 . S. 641. 1894.
28. Kaufmann & Mohr a) Deutsch. Archiv f. kl, Med. 74 S. 141. 1902.
b) Vereinsbl. d. Pfälzer Aerzte 18. 1902. zit. nach Burian & Schur 10. c.
29. Krüger & Schmid a) Zeitschr. f. phys. Chemie 45. S. 1. 1905.
b) „ 32. S. 104.
c) „ 34. S. 549.
d) Arch. f. exper. Path. & Pharm. 45. S. 259.
Krüger & Jacob s. Jacob.
30. Krüger a) Zeitschr, f. phys. Chemie 18. S. 351. 1894.
b) Berichte d. deutsch. chem. Ges. 32. S. 2818. S. 3336.
31. Krüger & Wulff Zeitschr. f. phys. Chemie 20. S. 176. 1895.
32. Kühnau & Weiss Zeitschr. f. kl. Med. 32. S. 482. 1897.
33. Laquer a) Zentralbl. f. inn. Med. S. 1129. 1896.
b) Verhandlungen d. Kongr. für inner. Med. 14. S. 333. 1896.
34. Loewi a) Arch. f. exper. Path. & Pharm. 44. S. 1. 1900.
b) „ 45. S. 157.
35. Kühnau Zeitschr. f. kl. Med. 28. S. 584.
36. Lossen & Morawitz Deutsch. Arch. f. kl. Med. 83 S. 288. 1905.
37. Magnus-Levy a) Virchows Arch. 152. S. 107. 1898.
b) Zeitschr. f. klin. Medizin 36. S. 353. 1899
c) Verhandl. d. Kongr. für innere Medizin 16. S. 266. 1898.
Mohr s. Kaufmann.
38. Minkowski Arch. f. exper. Path. & Pharm. 41. S. 375. 1898.
39. v. Noorden Lehrbuch d. Path. d. Stoffwechsels zit. nach v. Noordens Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels.
40. „ Handbuch d. Path. d. Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin 1906/7.
41. v. Noorden & Schliep Berl. kl. Wochenschr. Nr. 41. 1905.
42. Neubauer Verhandl. d. Kongr. f. inner. Med. 27 556. 1910.
Orgler s. Rosenfeld.
43. Pollak Deutsch. Arch. f. kl. Med. 88. S. 224. 1907.
44. Pribram & Rotky Arch. f. exper. Path. u. Ther. 6. S. 75. 1909.
45. Reach Münchn. med. Wochenschr. S. 1215. 1902.
46. Richter Zeitschr. f. kl. Med. 27. S. 290. 1895.
47. Rosenfeld u. Orgler Zentralbl. f. innnere Med. S. 42. 1896.
48. Rosenberger Zentralbl. f. innere Med. 26. Nr. 40. 1905.
49. Rosenstern Münchn. med. Wochenschr. Nr. 21 u. 22. 1906
50. Rost Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 36. S. 56.
51. Rotky Deutsch. Arch. f. kl. Med. 98. S. 540. 1910.
Rotky s. Pribram.
52. Salkowski a) Zentralbl. f. d. deutsch. med. Wissenschaft S. 901, 1891.
b) „ S. 514. 1894.
c) Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 69. S. 268. 1898.
d) Deutsch. med. Wochenschr. S. 213. 1897.
53. Salecker Deutsch. Arch. f. kl. Med. 95. S. 353. 1909.
54. Salomon a) Charité Annalen V. S. 137. 1880.
55. Siven Skand. Arch. f. Phys. zit. nach Kaufmann u. Mohr.
56. Schreiber u. Waldvogel Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 42. S. 69. 1899.
Schliep s. v. Noorden.
57. Schittenhelm u. Bendix Zeitschr. f. phys. Chemie 43. S. 368. 1904/5.
Schittenhelm s. Frank.

58. Schittenhelm a) Zeitschr. f. phys. Chemie 42. S. 251. 1904.
b) „ 43. S. 228. 1904/5.
c) „ 45. S. 130. 1905.
d) „ 45. S. 161. 1905.
e) „ 63. S. 248. 1909.
Schittenhelm s. Brugsch.
Schur s. Burian.
59. Schmid Deutsch. Arch. f. kl. Med. 77. S 505. 1903.
Schmid s. Krüger.
60. Strauss a) Berliner kl. Wochenschr. S. 710. 1896.
b) „ S. 970. 1896.
61. Sticker Zeitschr. f. kl. Med. 14. S. 80. 1888.
62. Schutzkwer J. D. Königsberg zit. nach Kr Schm. Zeit f. phys. Chemie 32. S. 104
63. Stadthagen Virch. Arch. 109. S. 390. 1887.
64. Stejskal u. Erben Zeitschr. f. kl. Med. 39. S. 151. 1900
65. Spitzer Pflügers Arch f. Ges. Physiol. 76. S 192.
66. Taylor Zentralbl f. inn. Med. S. 873. 1897.
67. Tollens Zeitschr. f. phys. Chemie. 53. S. 161. 1907.
68. Vogt Deutsch. Arch. f kl. Med. 71. S 21. 1901.
69. Weintraud a) Berliner kl. Wochenschr. S. 970. 1896.
b) „ S. 405. 1895.
c) Arch. f. Physiol. Du-Bois Reymond S. 382. 1895
d) Berl. kl. Wochenschr. S. 970. 1896.
Weiss s. Kühnau.
70. Weiss Zeitschr. f. phys. Chemie. 27. S. 216.
Wulff s. Krüger.
Waldvogel s. Schreiber.
71. Wiener a) Ergebn. d. Physiol. 1. 1902.
b) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 42. S. 373.
72. Zülzer Berl. kl. Wochenschr. 72. 1896.

Lebenslauf.

Geboren im Juli 1884 in Moskau, besuchte und absolvierte ich daselbst (mit der silbernen Medaille) das Petri-Pauli-Gymnasium. Im nächstfolgenden Jahre besuchte ich Ausbildungskurse und legte eine Prüfung in der lateinischen Sprache ab. Vom Herbst 1902 ab studierte ich an der Moskauer Frauenhochschule in der naturwissenschaftlichen Sektion der physisch-mathematischen (resp. philosophischen) Fakultät. Nach Absolvierung derselben begann ich das medizinische Studium an der Moskauer Universität, wo ich bis zum Herbst 1909 gewesen bin. Gleichzeitig beschäftigte ich mich während zweier Jahre mit organischer Chemie im Laboratorium der Frauenhochschule. Seit Herbst 1909 studiere ich Medizin an der Universität München.

Julie Hefter.